

*Deutsche Version (siehe unten)**Version française (ci-dessous)***Lay Summary**

Project title	Post-Surgical Auger Electron Therapy of Prostate Cancer Patients with Localized Disease: Development and Assessment of a New Concept for High-Risk Patients
Main applicant	PD Dr. Cristina Müller, Paul Scherrer Institute (PSI) Center for Radiopharmaceutical Sciences
Consortium	Prof. Dr. Roger Schibli, ETH Zurich and Paul Scherrer Institute (PSI) Center for Radiopharmaceutical Sciences Prof. Dr. George Thalmann, University Hospital Bern (Inselspital Bern) Department of Urology
Short Summary	In this project, Auger-e ⁻ -emitting radionuclides should be investigated in combination with ligands for targeting PSMA, a frequently expressed protein on prostate cancer tissue. Post-surgical application of such novel radioligands is thought to provide prostate cancer patients with localized disease, but high risk of relapse after surgery, with a better long-term prognosis.
Background	Prostate cancer is the most frequently diagnosed malignancy and second leading cause of cancer-specific deaths in men in Western countries. Prostate cancer manifestations can vary from indolent localized tumors to widespread metastases. The prostate-specific membrane antigen (PSMA) evolved as a very promising protein for targeting with radioactive ligands, a therapy concept currently implemented at many sites worldwide for patients with metastatic disease. The question arises on whether PSMA-targeted radionuclide therapy using Auger-e ⁻ -emitting radionuclides could be employed for patients with localized disease, enabling post-surgical killing of surviving cancer cells and, hence, increase the prognosis of this specific class of prostate cancer patients.
Goal	The aim of this study is to develop a novel personalized post-surgical therapy concept using tailor-made Auger-e ⁻ -emitting PSMA ligands. The proposed concept is thought to provide a specific class of prostate cancer patients, characterized by localized disease, but high risk of relapse after surgery, with a better long-term prognosis. With this proposal we aim at achieving a critical step towards a personalized approach of prostate cancer treatment by means of PSMA-targeting using non-standard radionuclides for post-surgical eradication of surviving cancer cells. It is expected that after this PhD thesis, it is known (i) whether PSMA is a valid tumor target for this specific class of patients, (ii) whether it is possible to achieve PSMA targeting followed by shuttling the radioligand into the cellular nucleus and, (iii) whether Auger-e ⁻ -emitting radionuclides would be more suited than pure β -particle emitters to effectively kill these cancer cells. Most importantly, it will be known (iv) whether post-surgical Auger-e ⁻ therapy can reduce the



	cases of relapse after removal of the primary tumor mass based on the in vitro/ex vivo and in vivo data obtained in diverse personalized preclinical models including organoids, tissue cultures and patient-derived xenograft (PDX)-models.
Significance	Dependent on the achieved results in the scope of these PhD studies, it is proposed to translate the concept to clinics. Being the first world-wide to demonstrate effective Auger-e ⁻ therapy after surgical removal of the tumor mass and, therewith, improve the prognosis of this specific class of patients would mean a break-through in the respective fields and an immeasurable credit to a large number of patients who currently live – in spite of the good prognosis due to absence of metastases – in constant fear due to the risk of relapse.



Deutsch

Projekttitel	Postoperative Auger-Elektronentherapie von Prostatakrebspatienten mit lokalisierter Erkrankung: Entwicklung und Untersuchung eines neuen Konzepts für Hochrisikopatienten
Hauptgesuchsteller	PD Dr. Cristina Müller, Paul Scherrer Institut (PSI) Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften
Konsortium	Prof. Dr. Roger Schibli, ETH Zürich und Paul Scherrer Institut (PSI) Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften Prof. Dr. George Thalmann, Inselspital Bern, Bern Departement Urologie
Kurzzusammenfassung	Im Rahmen dieses Projektes sollen Auger-Elektronen-emittierende Radionuklide in Kombination mit Liganden zum Targeting von PSMA, einem auf Prostatakrebs häufig exprimierten Protein, untersucht werden. Eine postoperative Anwendung solcher neuartiger Radioliganden könnte Prostatakrebspatienten mit lokalisierter Erkrankung, jedoch einem hohen Risiko einer Remission, eine bessere Prognose ermöglichen.
Hintergrund	Prostatakrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung und der zweithäufigste Grund krebsspezifischer Todesfälle bei Männern in westlichen Ländern. Manifestationen von Prostatakrebs können von indolent-lokalisierten Tumoren bis zu ausgedehnter Metastasierung variieren. Das Prostata-spezifische Membran Antigen (PSMA) hat sich als ein sehr vielversprechendes Protein für das Targeting mittels radioaktiver Liganden herausgestellt. Die Anwendung von PSMA Radioliganden ist zurzeit ein an weltweit diversen Orten implementiertes Therapiekonzept für Patienten mit metastasierendem Krebs. Die Frage stellt sich, ob PSMA-gezielte Radionuklidtherapie mit Auger-Elektronen-emittierenden Radionukliden für Patienten mit lokalisierter Erkrankung angewendet werden könnte, um die nach der Operation überlebenden Krebszellen abzutöten und damit die Prognose dieser Patientenklasse zu verbessern.
Ziel	Das Ziel der Studie ist eine neuartige, personalisierte, postoperative Behandlung unter Verwendung massgeschneiderter Auger-Elektronen-emittierender PSMA Liganden. Das vorgeschlagene Konzept wird einer spezifischen Hochrisikopatientengruppe mit lokalisierten Tumoren zu Gute kommen. Mit diesem Antrag bezwecken wir, einen kritischen Schritt in Richtung einer personalisierten Behandlung von Prostatakrebs zu erreichen, indem wir exotische Radionuklide mittels PSMA-Targeting zur Abtötung überlebender Krebszellen anwenden wollen. Es wird erwartet, dass nach dieser PhD-Dissertation erforscht ist, (i) ob PSMA ein geeignetes Target für diese Patientengruppe darstellt. Dabei stellen sich die Fragen, (ii) ob es möglich ist, dass ein Ligand an PSMA bindet und nach Internalisierung in den Zellkern geschleust wird und (iii) ob Auger-Elektronen-emittierende Radionuklide besser geeignet wären, um diese Krebszellen effizient zu töten. Am wichtigsten wird es sein, (iv) herauszufinden, ob eine Auger-Elektronentherapie die



	Rückfallquote nach operativer Entfernung des Primärtumors reduzieren kann. Dies soll aufgrund von in vitro und ex vivo Daten sowie basierend auf in vivo Resultaten aus personalisierten präklinischen Modellen inkl. Organoiden, Gewebekulturen und PDX Modellen erforscht werden.
Bedeutung	Abhängig von den erzielten Resultaten im Rahmen dieses Doktorandenprojektes soll dieses Konzept in die Klinik übertragen werden. Sollte es möglich werden, dass wir zum ersten Mal weltweit eine effektive Auger-Elektronentherapie nach operativer Entfernung der Tumormasse erfolgreich einsetzen und damit die Prognose dieser spezifischen Patientenklasse verbessern können, wäre dies ein Durchbruch in diesem Gebiet. Ein solches Therapiekonzept würde unzähligen Patienten zu Gute kommen, welche zurzeit trotz Abwesenheit von Metastasen, infolge des Risikos eines Rückfalls dauernd in Angst leben müssen.

**Français**

Titre du projet	Thérapie aux électrons d'Auger électronique post-opérative pour les patients atteints d'un cancer de la prostate local: Mise au point et examen d'un nouveau concept pour les patients à haut risque
Requérant principal	PD Dr. Cristina Müller, Paul Scherrer Institut (PSI) Centre de sciences radio-pharmaceutiques
Consortium	Prof. Dr. Roger Schibli, ETH Zürich et Paul Scherrer Institut (PSI) Centre de sciences radio-pharmaceutiques Prof. Dr. George Thalmann, Inselspital Bern, Bern Département Urologie
Résumé	Dans le cadre de ce projet, on examine la combinaison des radio nucléides émettant des électrons Auger avec des ligands pour dépister la PSMA, une protéine exprimée fréquemment dans le cas du cancer de la prostate. Une application post-opérative de tels nouveaux radio-ligands pourrait permettre un meilleur pronostic aux patients atteints d'un cancer de la prostate, local mais ayant toutefois un haut risque de rémission.
Contexte	Le cancer de la prostate est la maladie la plus diagnostiquée et la deuxième cause de mortalité liée au cancer chez les hommes des pays occidentaux. Les manifestations du cancer de la prostate peuvent aller de la tumeur indolore localisée jusqu'aux métastases étendues. L'antigène de membrane spécifique à la prostate (PSMA) s'est avérée être une protéine très prometteuse pour le dépistage par les ligands radioactifs. L'application des radio ligands PSMA est actuellement un concept de thérapie implanté à différents endroits du monde entier pour les patients atteints d'un cancer à métastases. La question se pose si une thérapie aux radio nucléides basée sur PSMA avec des radio nucléides émettant des électrons Auger pourrait s'appliquer aux patients atteints d'un cancer local, afin de pouvoir éliminer les cellules cancéreuses restantes après l'opération et ainsi améliorer le pronostic de cette catégorie de patients.
But	Le but de cette étude est un nouveau traitement personnalisé et post-opératif utilisant des ligands PSMA sur mesure émettant des électrons Auger. Le concept proposé sera positif pour un groupe spécifique de patients à haut risque avec tumeur locale. Avec cette requête, nous voudrions faire un pas décisif dans la direction d'un traitement personnalisé du cancer de la prostate, dans lequel nous voudrions utiliser des radio nucléides exotiques au moyen du dépistage PSMA afin d'éliminer les cellules cancéreuses restantes. On s'attend à ce qu'après cette dissertation PhD on sache si (i) PSMA est une cible adaptée à ce groupe de patients. Cela conduit à la question de savoir (ii) s'il est possible qu'un ligand se lie à PSMA et après son internalisation soit propulsé dans le noyau cellulaire, et (iii) si les radio nucléides émettant des électrons Auger conviendraient pour éliminer ces cellules cancéreuses de façon efficace. Le plus important sera (iv) de savoir si une thérapie aux électrons Auger



	peut réduire le taux de rémission après l'ablation de la tumeur primitive. Cela sera connu en se basant sur des données in vitro et ex vitro ainsi que sur des résultats in vivo sur des modèles précliniques personnalisés incl. des organoïdes, des cultures de tissu et des modèles PDX.
Importance	Selon les résultats atteints dans le cadre de ce projet de doctorat, ce concept devrait être repris cliniquement. S'il était possible que nous puissions appliquer pour la première fois au monde une thérapie aux électrons Auger efficace après l'ablation de la masse de la tumeur avec succès, et que nous puissions ainsi améliorer les pronostics de cette classe spécifique de patients, ce serait une percée dans ce domaine. Un tel concept de thérapie profiterait à un très grand nombre de patients qui, actuellement, malgré l'absence de métastases, vivent en permanence dans la crainte des métastases et d'une rémission.